



REC'D 16 NOV 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**DOCUMENT DE
PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE
17.1. a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU

18 AOUT 2003

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0309983

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

1 8 AOUT 2003

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

BFF030315

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE DE MODELISATION ET DE SIMULATION D'UN SYSTEME BIOLOGIQUE ET MODELE POUR LA MISE EN OEUVRE DE CE PROCEDE.

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -

Prénoms

Forme juridique

Etablissement Public, Scientifique et Technologique EPST

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

3, rue Michel Ange 75016 PARIS Cédex 16

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 18 AOUT 2003 75 INPI PARIS 0309983	DB 540 W / 030103
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		BFF030315 Cabinet PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75009 PARIS	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Eric BURBAUD 94-0304		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO	

Procédé de modélisation et de simulation d'un système biologique et modèle pour la mise en œuvre de ce procédé.

La présente invention est relative aux procédés de modélisation et de simulation de systèmes biologiques.

De tels procédés ont déjà été décrits par exemple par ROUX-ROUQUIE et al. (R.C. Biologies 325 (2002) 419-430).

Les procédés de modélisation et de simulation de systèmes biologiques connus présentent l'inconvénient d'être réalisés au cas par cas, de façon non standardisée, de sorte qu'ils sont incompatibles entre eux et difficilement compréhensibles par les biologistes non versés dans les mathématiques appliquées, donc difficiles à valider et d'une fiabilité aléatoire.

La présente invention a notamment pour but de pallier ces inconvénients.

A cet effet, l'invention propose un procédé de modélisation et de simulation d'un système biologique comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles (c'est à dire constituées par de la matière), modélisées par au moins :

- . une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant les propriétés persistantes de l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

- . une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de l'entité fonctionnelle biologique

- . et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique,

procédé dans lequel on simule une évolution desdites entités fonctionnelles biologiques en déterminant récursivement l'effet de tous changements affectant ces

occurrences, y compris des transformations, sur leur fonctionnement et leur évolution (leurs activités).

Ainsi, le procédé de modélisation et de simulation selon l'invention distingue :

- 5 - d'une part, les caractères persistants (désignés dans l'invention par "composants") des entités formant le système biologique en question (nom, catégorie ; par exemple : une cellule, un noyau, une protéine, etc.),
- et d'autre part, les états fonctionnels de ces
- 10 composants qui sont dépendant de l'occurrence morphologique active de ces entités et du contexte spatio-temporel dans lequel elles exercent leurs activités.

Grâce à ces dispositions, la modélisation du système biologique à simuler est effectuée de façon

15 explicite, standardisable, logique et facilement accessible à un biologiste non spécialiste de mathématiques ou de programmation (le biologiste peut en effet facilement vérifier notamment les caractéristiques morphologiques et spatio-temporelles, qui sont factuelles).

20 De plus, le procédé selon l'invention sépare la simulation, qui peut faire appel à des méthodes de calculs mathématiques diverses, et la modélisation : ainsi, il est possible d'appliquer plusieurs méthodes de simulation à un même modèle de système biologique, soit au cours de

25 simulations successives, soit simultanément en appliquant plusieurs types de simulation à différentes parties du système biologique.

Dans divers modes de réalisation du procédé selon l'invention, on peut éventuellement avoir recours en outre

30 à l'une et/ou à l'autre des dispositions suivantes :

- l'occurrence temporelle est choisie parmi un âge de l'entité fonctionnelle biologique et une période pendant laquelle l'entité fonctionnelle est active ;
- ledit composant biologique est choisi parmi un
- 35 organisme, un tissu, une cellule, un organe et une molécule ;

- ladite transformation est choisie parmi une transformation cellulaire et une transformation moléculaire ;

- ladite transformation est une transformation
5 moléculaire, choisie parmi :

. une transformation moléculaire covalente, elle-même choisie parmi : une transformation covalente de protéines correspondant à une transformation co-
traductionnelle ou post-traductionnelle (telle qu'une
10 phosphorylation ou une déphosphorylation), une transformation covalente d'ARN correspondant à une synthèse ou une maturation d'ARN, et une transformation covalente d'ADN correspondant à une synthèse, un endommagement ou une réparation d'ADN,

15 . et une transformation non covalente, elle-même choisie parmi : une transformation hydrophobe, une transformation due à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, une transformation due à la mise en œuvre de forces électrostatiques, une transformation due à une attraction :
20 entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule, et une transformation stérique due à une attraction entre des atomes voisins ;

- certaines desdites entités fonctionnelles biologiques sont incluses dans au moins une entité
25 fonctionnelle biologique supérieure ;

- au moins certaines desdites entités fonctionnelles biologiques incluent des entités fonctionnelles biologiques inférieures ;

- certaines entités fonctionnelles constituent
30 l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent ;

- le système biologique comporte en outre des entités fonctionnelles biologiques intangibles, modélisées par des occurrences temporelles et le cas échéant spatiales
35 et morphologiques ;

- lesdites entités fonctionnelles biologiques

intangibles comprennent des réactions biochimiques.

Par ailleurs, l'invention a également pour objet un modèle de système biologique destiné notamment (mais non exclusivement) à la mise en œuvre du procédé tel que défini ci-dessus, ce modèle comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

- une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,
- une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité fonctionnelle biologique ;
- et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront au cours de la description suivante d'un de ses modes de réalisation, donné à titre d'exemple non limitatif.

L'invention propose un méta-modèle adapté particulièrement pour modéliser des systèmes biologiques, notamment en vue d'une simulation permettant d'estimer une évolution de ces systèmes.

Selon l'invention, le système biologique est modélisé comme un ensemble d'entités fonctionnelles biologiques, tangibles ou intangibles.

Chacune de ces entités fonctionnelles biologiques, lorsqu'il s'agit d'une entité fonctionnelle biologique tangible, est modélisée par au moins :

- une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en

fonction du contexte spatio-temporel, notamment suivant des interactions avec d'autres entités fonctionnelles biologiques,

- une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique (notamment l'âge de cette entité et/ou une période d'activité de cette entité),
- et une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de l'entité fonctionnelle biologique (correspondant par exemple à la position de l'entité fonctionnelle biologique par rapport à son environnement extérieur).

Chaque entité fonctionnelle biologique tangible peut le cas échéant être incluse dans une entité fonctionnelle biologique supérieure, et/ou inclure elle-même des entités fonctionnelles biologiques inférieures. De plus, au moins certaines entités fonctionnelles peuvent constituer l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent.

Les composants biochimiques susmentionnés peuvent comprendre par exemple :

- un organisme vivant,
- un tissu biologique,
- une cellule, par exemple une cellule épithéliale ou une cellule de lymphocyte,
- un organite, par exemple un noyau ou un ribosome,
- et une molécule, par exemple une molécule d'ARN, un élément d'ADN (par exemple un gène, un élément régulateur ou un promoteur), ou une protéine.

Les transformations susmentionnées peuvent inclure par exemple les transformations cellulaires et des transformations moléculaires.

Les transformations moléculaires, en question peuvent inclure par exemple :

- des transformations covalentes de protéines

(notamment des transformations post-traductionnelles telles qu'une phosphorylation ou une déphosphorylation, et des transformations co-traductionnelles), des transformations covalentes d'ARN (notamment synthèses et épissages), et des transformations covalentes d'ADN (notamment synthèses, endommagements et réparations par excision de base, par recombinaison, par excision de nucléotides, par photoréactivation et réparations des appariements],
- et des transformations moléculaires non covalentes hydrophobes, ou dues à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, ou dues à la mise en œuvre de forces électrostatiques, ou dues à une attraction entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule ou des transformations stériques dues à une attraction entre atomes voisins (notamment phospho-isomérisation).

Par ailleurs, au moins certaines des entités fonctionnelles biologiques modélisant le système biologique peuvent être des entités fonctionnelles biologiques intangibles, notamment des réactions biochimiques.

Ces entités fonctionnelles biologiques intangibles peuvent ne pas comporter d'occurrences morphologiques, auquel cas elles comportent uniquement des occurrences temporelles et le cas échéant spatiales.

La modélisation susmentionnée du système biologique peut être effectuée en particulier à l'aide du langage objet UML™ et les unités fonctionnelles modélisées comme des objets actifs d' UML™, ce qui facilite la traduction ("mapping") vers des langages formels facilitant l'analyse et à la simulation, par exemple le Pi calcul.

L'état de chaque entité fonctionnelle biologique est défini à chaque instant par les valeurs de ces occurrences morphologiques, temporelles et spatiales, et le comportement du système biologique au cours du temps est représenté par la trajectoire des états de chaque entité fonctionnelle biologique dans le référentiel (forme, temps,

espace).

Pour déterminer cette évolution, on effectue une simulation du comportement des entités fonctionnelles biologiques au cours du temps, de manière récursives, en déterminant pas à pas si au moins certaines des transformations morphologiques desdites entités fonctionnelles biologiques se produisent en fonction du contexte spatio-temporel, au fur et à mesure des interactions entre entités fonctionnelles biologiques.

Ainsi, la réalisation d'une action, par exemple une transformation, change la valeur de l'occurrence de forme et change l'état de l'entité fonctionnelle qui effectue alors une transition, par exemple en passant de l'état inactif à l'état actif ; la réalisation de ce nouvel état constitue un événement qui peut déclencher une autre action, comme par exemple, le transfert de l'entité fonctionnelle d'un compartiment cellulaire à un autre en modifiant la valeur de l'occurrence spatiale,

A titre d'exemple, le méta-modèle selon l'invention peut être utilisé par exemple pour modéliser et simuler :

- des réactions biochimiques, auquel cas les occurrences morphologiques des entités fonctionnelles biologiques (par exemple des enzymes) comprennent les composants biochimiques objets de ces réactions. Pour simuler le comportement de populations d'entités fonctionnelles (par exemple, des enzymes), ces entités fonctionnelles "population", peuvent comprendre par exemple des concentrations de ces composants, les réactions à simuler étant alors modélisées dans un fichier "protocole" ou par les caractéristiques morphologiques d'une entité fonctionnelle biologique supérieure, et la simulation étant faite par exemple par résolution d'équations différentielles comme dans le logiciel connu sous le nom "E-cell" ou par un algorithme stochastique, comme dans le logiciel connu sous le nom "Stochsim" ;

- un processus biologique quelconque, en utilisant

par exemple les moyens de simulation du logiciel connu
"Genomic Object Net".

REVENDICATIONS

1. Procédé de modélisation et de simulation d'un système biologique comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

. une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant les propriétés persistantes de l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

. une l'occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité fonctionnelle biologique ;

15 . et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique,

procédé dans lequel on simule une évolution desdites entités fonctionnelles biologiques en déterminant 20 récursivement l'effet de tous changements affectant ces occurrences, y compris des transformations, sur leur fonctionnement et leur évolution (leurs activités).

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'occurrence temporelle est choisie parmi un âge de 25 l'entité fonctionnelle biologique et une période pendant laquelle l'entité fonctionnelle est active.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit composant biologique est choisi parmi un organisme, un tissu, une cellule, un 30 organite et une molécule.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite transformation est choisie parmi une transformation cellulaire et une transformation moléculaire,

35 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite

transformation est une transformation moléculaire, choisie parmi :

- une transformation moléculaire covalente, elle-même choisie parmi : une transformation covalente de protéines correspondant à une transformation post-traductionnelle ou une transformation co-traductionnelle, une transformation covalente d'ARN correspondant à une synthèse ou une maturation d'ARN, et une transformation covalente d'ADN correspondant à une synthèse, un endommagement ou une réparation d'ADN,
- et une transformation non covalente, elle-même choisie parmi : une transformation hydrophobe, une transformation due à la mise en œuvre de forces de Van der Waals, une transformation due à la mise en œuvre de forces électrostatiques, une transformation due à une attraction entre un atome électronégatif d'une molécule et un atome d'hydrogène d'une autre molécule, et une transformation stérique due à une attraction entre des atomes voisins.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel certaines desdites entités fonctionnelles biologiques sont incluses dans au moins au moins une entité fonctionnelle biologique supérieure.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins certaines desdites entités fonctionnelles biologiques incluent des entités fonctionnelles biologiques inférieures.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins certaines entités fonctionnelles constituent l'environnement d'au moins certaines autres entités fonctionnelles avec lesquelles elles interagissent.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le système biologique comporte en outre des entités fonctionnelles biologiques intangibles, modélisées par des occurrences

temporelles et le cas échéant spatiales et morphologiques.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel lesdites entités fonctionnelles biologiques intangibles comprennent des réactions biochimiques.

5 11. Modèle pour la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ce modèle comprenant au moins des entités fonctionnelles biologiques tangibles, modélisées par au moins :

10 - une occurrence morphologique, comprenant au moins un composant biochimique identifiant. l'entité fonctionnelle biologique et au moins une transformation représentative de la façon dont ce composant évolue en fonction du contexte spatio-temporel,

15 - une occurrence spatiale, représentative d'au moins une caractéristique spatiale de ladite entité fonctionnelle biologique ;

- et une occurrence temporelle, représentative d'au moins une caractéristique temporelle de l'entité fonctionnelle biologique.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		BFF030315	0309983
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
<p>PROCEDE DE MODELISATION ET DE SIMULATION D'UN SYSTEME BIOLOGIQUE ET MODELE POUR LA MISE EN OEUVRE DE CE PROCEDE.</p>			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom			
Prénoms		ROUQUIE Magali née ROUX	
Adresse	Rue	166 avenue du Maine 75014 PARIS FRANCE	
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom			
Prénoms		CARITEY Nicolas	
Adresse	Rue	70270 TERNUAY MELAY ST HILAIRE FRANCE	
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom			
Prénoms		GAUBERT Laurent	
Adresse	Rue	17 avenue Roger Salzamann 13012 MARSEILLE FRANCE	
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Le 18 août 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE		CABINET PLASSERAUD	
(Nom et qualité du signataire)		Eric BURBAUD	
		94-0304	

Page

FR 004 2115

